

# **TOXINA BOTULINICA COMO PROFILAXIS DE LA MIGRAÑA**

**Jairo Andrés Paz Abdala**

**Residente IV año Neurología Clínica, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del  
Rosario, Facultad de Medicina, Fundación Cardio-Infantil**

**Jesús Hernán Rodríguez Quintana**

**Jefe Programa Neurología Clínica**

**Universidad del Rosario**

**Héctor Restrepo**

**Epidemiólogo, Fundación Cardio-Infantil**

**Bogotá, Junio 30 de 2009**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA, PROGRAMA DE NEUROLOGIA**

**TÍTULO: TOXINA BOTULINICA COMO PROFILAXIS DE LA MIGRAÑA**

**INVESTIGACION DE POST-GRADO**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: JAIRO ANDRÉS PAZ ABDALA**

**ASESOR TEMATICO: JESUS HERNAN RODRIGUEZ Q.**

**INVESTIGADOR ASOCIADO Y ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO:**

**HÉCTOR RESTREPO**

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la doctora María José Martí, a quien conocí en Barcelona; de quien aprendí mucho acerca de la toxina botulínica y su aplicación y que me dio la idea de la realización de este estudio; y al doctor Héctor Restrepo porque nunca ha dudado de mí y ha sido de una ayuda y un apoyo invaluable.

*Este trabajo está dedicado a mi familia pues sin su apoyo hubiese sido imposible llegar a este punto de mi vida.*

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	4
2.1. <i>INTRODUCCION</i> .....	4
2.2. <i>FISIOPATOLOGIA</i> .....	5
2.3. <i>TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA</i> .....	6
2.3.1 <i>MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS</i> .....	6
2.3.2 <i>GENERALIDADES DE LA PREVENCION FARMACOLOGICA</i> .....	7
2.3.3 <i>FARMACOS ANTIMIGRAÑOSOS PREVENTIVOS</i> .....	9
2.4 <i>USOS DE LA TOXINA BOTULINICA EN CEFALEA</i> .....	12
2.5. <i>TOXINA BOTULINICA Y MIGRAÑA</i> .....	13
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	17
4. OBJETIVOS.....	17
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	17
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
5. MÉTODOS.....	18
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
5.2. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	18
5.3. CRITERIOS DE INCLUSION.....	19
5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
5.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS PUBLICADOS:.....	20
5.6. MUESTREO.....	21
5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
6. RESULTADOS.....	22
7. DISCUSION.....	28
8. CONCLUSIONES.....	30
9. CONFLICTOS DE INTERES.....	31
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña.....	4
Tabla 2. Medicamentos antimigrañosos profilácticos.....	10
Tabla 3. Músculos y dosis recomendadas en cefalea vascular.....	15
Tabla 4. Estudios incluidos en el análisis.....	23
Tabla 5. Estudios excluidos del análisis.....	23
Tabla 6. Características de los estudios incluidos.....	25

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Puntos de aplicación en cefalea vascular_____	16
Figura 2. Flujograma del estudio_____	23
Figura 3. Valoración del sesgo de publicaciones_____	24
Figura 4. Resultados_____	25



## *TOXINA BOTULINICA COMO PROFILAXIS DE LA MIGRAÑA*

**INTRODUCCIÓN:** La migraña es el síndrome de cefalea primaria mejor conocido. Es una cefalea incapacitante de curso fluctuante. Con importante impacto en la calidad de vida de los pacientes y de altos costos económicos para estos ya que se presenta generalmente en los años más productivos de la persona, así como altos costos para el sistema. La meta es la supresión de las crisis por lo cual una de las piedras angulares del tratamiento es la profilaxis de los ataques. Para esto se han estudiado múltiples medicamentos, en los últimos años la toxina botulínica ha despertado entusiasmo

**OBJETIVOS:** Establecer si la toxina botulínica es un medicamento eficaz en la prevención de las crisis migrañosas.

**METODOS:** Se hizo una revisión exhaustiva de bases de datos como MEDLINE, The Cochrane Library y LILACS, desde Enero de 1966 a Septiembre de 2007. Se incluyeron los estudios abiertos y controlados que evaluaran la toxina botulínica como medicación profiláctica en la migraña.

**RESULTADOS:** Se encontraron tres estudios que cumplieron con los criterios propuestos para la revisión, dos de ellos no mostraron un claro beneficio sobre el placebo.

**CONCLUSIONES:** Hasta el momento, con la literatura disponible, no hay evidencia suficiente que permita concluir que la toxina botulínica es un agente eficaz para prevenir las crisis migrañosas.

**PALABRAS CLAVE:** migraine, headache disorders, botulinum toxins y prevention and control.

## BOTULINUM TOXIN AS MIGRAINE PREVENTIVE

### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The migraine syndrome is the best known primary headache. It is a disabling disorder of fluctuating course, with significant impact on quality life of patients and high economic costs as it usually develops in most productive years of the person, as well as high costs for the system. The goal is remove the crises, for these reasons one of the cornerstones of treatment is preventing attacks. Multiple medications have been studied, in recent years botulinum toxin has aroused enthusiasm.

**OBJECTIVES:** To establish if botulinum toxin is an effective medication preventing migraine crises.

**METHODS:** Databases such as MEDLINE, the Cochrane Library and LILACS were consulted to have access to published literature from January 1966 to September 2007. All articles published in English and Spanish were considered. Studies that examined the frequency and intensity response to medication were eligible.

**RESULTS:** Three studies met the proposed criteries, two of them don't show a clear benefit concerning placebo.

**CONCLUSIONS:** At this moment with the available literature, there is not sufficient evidence to conclude if botulinum toxin is an effective medication in the profilactic treatment of migraine.

**KEY WORDS:** migraine, headache disorders, botulinum toxins and prevention and control.

# **TOXINA BOTULINICA COMO PROFILAXIS PARA LA MIGRAÑA**

## **1. INTRODUCCION**

La migraña es un trastorno neurovascular crónico, incapacitante, caracterizado por ataques de cefalea severa, alteración del sistema nervioso autónomo, y en algunos pacientes, una aura involucrando síntomas neurológicos (1). La migraña se caracteriza por episodios de cefalea muy severa, pulsátil frecuentemente unilateral. En la migraña sin aura (anteriormente conocida como migraña común), los ataques están usualmente asociados con náuseas, vómito, fotofobia, fonofobia y cuando no son tratados, estos ataques pueden durar de 4 a 72 horas. Una combinación de características son requeridas para el diagnóstico, pero no todas tienen que estar presentes en cada ataque o en cada paciente (1).

La migraña es una cefalea que afecta del 12 al 16% de la población general. La discapacidad asociada con migraña cuenta con un aproximado de 13 billones de dólares por año en días de trabajo perdidos y disminución de productividad, y un billón de dólares en costos médicos directos; a pesar de esto se estima que menos del 20% de pacientes reciben tratamiento profiláctico (2).

El mayor pico de prevalencia se presenta entre los 25 a 40 años, precisamente en los años más activos social y productivamente (3).

Por lo incapacitante de la crisis y la mala respuesta a los analgésicos comúnmente usados es que la profilaxis se vuelve una de las piedras angulares del tratamiento, cuyo objetivo principal es suprimir las crisis y mantener esta supresión el mayor tiempo posible. Aunque ya se han probado varios medicamentos como efectivos, algunos pacientes no los toleran o desarrollan taquifilaxis y es donde la toxina botulínica tendría capital importancia.

### **PROBLEMA DE INVESTIGACION**

Los primeros estudios que se hicieron para valorar la respuesta de los pacientes a la toxina botulínica como agente profiláctico para migraña fueron estudios retrospectivos, la mayoría de ellos informando una buena respuesta de los pacientes.

Estudios retrospectivos de toxina botulínica tipo A en migraña				
Estudio	Diseño y Tipo de paciente	Dosis	Sitio de inyección	Resultado reportado
Binder et al (2000)	Retrospectivo (N=77)	Dosis media 31 unidades rango (5-110 unidades)	Glábelar, frontal y temporal	51% de pacientes con buena respuesta
Mauskop y Basedo (2000)	Retrospectivo (N=27)	25-100 unidades	Glábelar, frontal y temporal	85% reportaron reducción significativa
Mauskop (2002)	Retrospectivo (N=78)	Dosis variaron de 25 a 200 unidades	Protocolo "Siguiendo el dolor"	La mayoría de pacientes reportaron respuesta parcial o completa (no hay porcentajes)
Miller y Denny (2002)	Retrospectivo (N=48)	Dosis de 50 a 300 unidades	Frontal, corrugador, temporal	35% buena respuesta y 27% muy buena respuesta
Blumenfeld (2002)	Retrospectivo (N=271), incluían cefalea tensional episódica, Migraña episódica y mixta	Dosis promedio 63.2 unidades	Sitios fijos o "siguiendo el dolor"	85.6% mejoría sintomática
Mathew et al (2002)	Retrospectivo (N=112)	50 a 100 unidades	Sitios combinados	Disminución en número de ataques y puntaje MIDAS

Los primeros estudios controlados arrojaron resultados ambiguos. Pacientes que fueron tratados con 25 U de toxina botulínica experimentaron una significativa menor frecuencia de ataques de moderados a severos comparados a pacientes tratados con placebo, este efecto fue visto al segundo y tercer mes pero no al primer mes post-inyección. La severidad de la migraña también fue reducida pero la significancia estadística se alcanzó al mes y 2 meses post-inyección pero no al tercer mes. Otros estudios con 75 U de toxina no difirieron de placebo (25).

Los trabajos pioneros se publicaron en el año 2000, dos estudios aleatorizados y controlados, los cuales mostraban la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la migraña. Binder y cols. (4) notaron una correlación entre las inyecciones de toxina intramuscular superficial peri-craneal y la mejoría de cefalea con características migrañosas. Subsecuentemente, varios estudios clínicos y revisiones sugerían que las inyecciones en cuero cabelludo de toxina botulínica tipo A podían prevenir la migraña por más de tres meses. Brin y cols. (4) y Silberstein y cols. (5) condujeron estudios doble ciego y placebo-controlados usando un diseño estandarizado de inyección de la toxina. Estos soportan la impresión que las inyecciones de toxina ofrecen una profilaxis útil en una significativa proporción de pacientes con migraña. Estos mostraron una significativa reducción en la intensidad de los ataques de migraña y Silberstein además encontró una reducción en la frecuencia de los ataques. Las dosis requeridas de toxina fueron relativamente bajas. Análisis posteriores no encontraron un beneficio terapéutico consistente. Pacientes que recibían dosis altas (75 U) no mostraron beneficio. Además, es conocido que una

cefalea transitoria es un efecto común tras la terapia con toxina botulínica en 1% de pacientes que puede llegar ser severa y durar de 2 a 4 semanas.

Esto demuestra los resultados contradictorios entre los estudios retrospectivos hechos y entre mismos estudios de tipo prospectivo. Por lo anterior se considero realizar esta revisión sistemática acerca de los estudios disponibles en la literatura para documentar si la toxina botulínica es realmente una medicación efectiva en la profilaxis de la migraña.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 INTRODUCCION

La migraña es descrita como un dolor de cabeza intenso, pulsátil y generalmente unilateral; es periódica, con una frecuencia de tres a seis episodios por mes y una duración hasta de 72 horas; se acompaña o es precedida de diversos síntomas como: fotofobia, fonofobia, fosfenos, visión borrosa, náuseas, y/o vómito (1) (Tabla 1). En dos tercios de los pacientes existe una historia familiar de migraña. El aura describe síntomas neurológicos, usualmente visuales, que son reportados en aproximadamente el 20% de los ataques. La migraña sin aura es más común, afectando especialmente a las mujeres (3). El tratamiento de la migraña está dirigido a reducir los factores precipitantes, utilizar medicamentos para la cefalea aguda o fase abortiva y emplear medicamentos para prevenir el dolor, también llamados profilácticos (6).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Migraña

<b>Criterios Diagnósticos Modificados Para Migraña</b>
A. Ataques episódicos de cefalea durando de 4 a 72 horas.
B. Se encuentran presentes dos de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unilateral</li> <li>2. Pulsátil</li> <li>3. Exacerbada por el movimiento o la actividad física</li> <li>4. Intensidad Moderada a severa</li> </ol>
C. Al menos uno de los siguientes síntomas <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náuseas o vómito</li> <li>2. Foto o fonofobia</li> </ol>
Tomado de Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (suppl 1): 9–160.

## 2.2 FISIOPATOLOGIA

La migraña es el trastorno primario del cerebro mejor entendido. Es una forma de cefalea neurovascular: un trastorno en el cual eventos neurales resultan en la dilatación de los vasos sanguíneos, los cuales, a su turno, resultan en dolor y más activación nerviosa (7).

Los ataques son episódicos y varían entre pacientes, esto se explica teniendo en cuenta que el problema de la migraña se debe a disfunción de un canal iónico en los núcleos del tallo cerebral aminérgicos que normalmente modulan los *input* sensitivos y ejercen influencias neurales en vasos craneales. La activación de estos núcleos en el tallo cerebral ha sido detectada con el uso de tomografía de emisión de positrones (7).

Así, el aura de la migraña parece ser la contraparte del fenómeno visto en animales, llamado onda de depresión de Leao. El aura está caracterizada por una onda de oligohemia que pasa a través de la corteza a una tasa característicamente lenta de 2 a 6 mm por minuto. Una corta fase de hiperemia precede a esta oligohemia, que es una respuesta a una función neural deprimida y que está presente, aún, al inicio de la cefalea (7,8).

Aún no se entiende completamente la patogénesis del dolor en la migraña, pero tres factores clave ameritan consideración: los vasos sanguíneos craneales, la inervación trigeminal de los vasos y las conexiones reflejas del sistema trigeminal con la salida parasimpática craneal. El cerebro es insensible, el dolor puede ser generado por los grandes vasos craneales, o por la duramadre. Estos vasos son inervados por ramas de la división oftálmica del nervio trigémino, mientras que estructuras de la fosa posterior son inervadas por ramas de las raíces nerviosas C2.

El compromiso de la división oftálmica del trigémino y la superposición con estructuras inervadas por C2 explican la distribución de la migraña sobre la región frontal y temporal, así como, el compromiso de regiones parietal, occipital y cervical alta (8).

La activación trigeminal en la migraña se evidencia por la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, un vasodilatador, pero el mecanismo de la generación del dolor no es claro. Estudios en animales sugieren que el dolor puede ser causado por un proceso inflamatorio neurogénico estéril en la duramadre, pero éste no se ha correlacionado muy claramente en humanos (8).

### 2.3. TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad crónica cuyo curso suele ser fluctuante. Un paciente migrañoso puede tener periodos con muchas crisis y, es entonces, cuando cobra una mayor importancia el tratamiento preventivo o profiláctico de la migraña. Como normas generales se propone lo siguiente: (1) Deben de considerarse medidas farmacológicas y no farmacológicas; (2) El tratamiento preventivo debe ser una propuesta que el médico hace a su paciente y que éste tiene que aceptar (algunos pacientes con muchas crisis que disponen de un eficaz tratamiento sintomático prefieren no tomar medicación profiláctica a diario); (3) Hay que explicar a los pacientes las diferencias entre tratamiento sintomático y preventivo, y que éste último no es curativo sino paliativo; (4) Cuando se empiece una terapia preventiva hay que instruir al paciente para que anote datos sobre sus crisis en un diario de migraña; (5) Hay que tener muy en cuenta el perfil de efectos secundarios de los fármacos preventivos; (6) Hay que considerar la comorbilidad del paciente y elegir la medicación preventiva de un modo inteligente; (7) Incluso en los pacientes más crónicos, no conviene mantener un mismo tratamiento más de seis meses; (8) No hay que olvidar hacer una valoración del sueño del paciente (el tratamiento profiláctico anti-migrañoso de ciertos pacientes puede comenzar por el tratamiento de su insomnio); (9) Es muy importante valorar los factores psicopatológicos del paciente (la profilaxis de la migraña de ciertos pacientes puede comenzar por el tratamiento de su depresión o su ansiedad); (10) El médico debe saber cuándo un paciente es refractario al tratamiento profiláctico e intuir cuándo un paciente no va a mejorar más, para no prolongar terapias o asociar fármacos innecesariamente (9).

#### 2.3.1 MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS

Si existiese un claro factor desencadenante de las crisis de migraña habrá que evitarlo. Los más habituales son los cambios en el ritmo del sueño debidos al trabajo, a turnos laborales, y la reducción o aumento de las horas de sueño típicas de los fines de semana. La simple higiene del sueño puede reducir de forma significativa el número de crisis y hacer que el tratamiento farmacológico sea innecesario. Ningún tipo de medicina alternativa (v.g. técnicas de relajación, acupuntura, etc.) ha demostrado su utilidad en la profilaxis de la migraña, así que no se pueden recomendar tratamientos no farmacológicos de esta índole. Sólo se recomendará retirar algún



alimento de la dieta (por ejemplo ciertos alimentos y salsas ricos en tiramina o glutamato) a los pacientes con un claro desencadenante dietético de sus crisis. No existe ninguna dieta anti-migrañosa genérica y no se puede recomendar a un migrañoso sin desencadenantes dietéticos que siga infundadas dietas restrictivas (9).

### *2.3.2 GENERALIDADES DE LA PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA*

La migraña es una enfermedad de curso fluctuante y muchos pacientes sólo necesitarán profilaxis durante determinados períodos. El tratamiento profiláctico no se debe mantener de forma crónica sin hacer descansos o cambios de fármacos para evitar la taquifilaxis y reducir la probabilidad de efectos secundarios. No se aconsejan períodos mayores a los 6 meses para los betabloqueantes y de 3 meses para flunarizina. En caso de tratamiento de dos enfermedades con un solo fármaco en los pacientes comórbidos el factor que decidirá el mantenimiento crónico o la retirada, suspensión temporal o cambio de tratamiento será la enfermedad principal (10).

El principal factor que se valora para decidir un tratamiento profiláctico es el número de crisis. Por regla general, se recomienda tratamiento preventivo en caso de tres o más crisis al mes, aunque puede haber ciertas excepciones. Algunos pacientes preferirán no tomar medicación diaria si disponen de un eficaz tratamiento sintomático, mientras que otros, con sólo una o dos crisis al mes, necesitarán profilaxis debido a la especial intensidad de sus crisis o a la ineficacia o intolerancia de los fármacos sintomáticos (9). En caso de migraña exclusivamente menstrual el tratamiento profiláctico sólo se administrará de forma peri-menstrual, por ejemplo un AINE o un betabloqueante desde unos días antes hasta unos días después del periodo menstrual (10).

No conviene asociar medicamentos profilácticos de forma precoz, es preferible ir cambiando de familia farmacológica cuando se decida que cierto fármaco no es eficaz tras dos o tres meses de terapia. Generalmente, cuando un paciente no tiene mejoría con una dosis estándar no la tendrá por mucho que se aumente la dosis del medicamento. El momento del día en que se administra el fármaco es importante. Así, se formulará flunarizina (que puede producir somnolencia) por la noche y betabloqueantes (que pueden producir insomnio y pesadillas) de vida media larga como atenolol y sobre todo nadolol por la mañana (10).

Es imprescindible avisar al paciente que el fármaco que se le está recetando tiene otras indicaciones distintas a la migraña (hipertensión, temblor, epilepsia o depresión). Por ejemplo, en caso de usar un antidepresivo como anti-migrañoso (el más típico es amitriptilina) se tiene que dejar bien claro que no se hace porque se crea que el paciente está deprimido, pues, de lo contrario, pensará que se le está diagnosticando de depresión de forma taimada, desconfiará del médico y, posiblemente, decida no tomar la medicación. Así mismo, si existe comorbilidad (v.g. migraña y depresión) se avisará al paciente que con el mismo fármaco antidepresivo (en caso de estar indicado) se le trataran sus dos enfermedades. En caso de comorbilidad el médico debe actuar de forma inteligente, procurando tratar dos enfermedades con un mismo fármaco. El fármaco de elección dependerá de las experiencias del paciente (es poco aconsejable usar un fármaco que en su día no fue eficaz) y del médico (es preferible usar fármacos con los que se tenga destreza) así como de la comorbilidad del paciente (migraña y epilepsia: ácido valproico; migraña e hipertensión arterial: betabloqueantes y ciertos calcioantagonistas; migraña y temblor esencial: betabloqueantes; migraña e hipertiroidismo: betabloqueantes; migraña y depresión: amitriptilina y otros antidepresivos; migraña y cefalea tensional: amitriptilina y otros antidepresivos; migraña menstrual y dismenorrea: naproxeno) (9).

Los antecedentes patológicos del paciente pueden contraindicar de forma absoluta o relativa el uso de ciertos fármacos, como los betabloqueantes (asma bronquial, diabetes, disfunción eréctil, insuficiencia cardíaca, bloqueo aurículo-ventricular, vagotonía, depresión), flunarizina (sobrepeso, obesidad, depresión, parkinsonismo), valproato (hepato-toxicidad), antidepresivos tricíclicos (xerostomía, glaucoma, prostatismo), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (disminución de la libido) o AINES (enfermedad ácido péptica).

Es recomendable que el médico se familiarice con sólo uno o dos fármacos de cada familia con potencial efecto profiláctico anti-migrañoso. El cumplimiento terapéutico será mayor para aquellos fármacos que se administren cada 24 horas que para los que precisen de tres tomas diarias. Por tanto, se recomienda utilizar nadolol o atenolol que tienen mayor vida media que propanolol, o valproato sódico *retard* en dosis única nocturna en vez de las tres dosis diarias de valproato estándar. Por otro lado, e independientemente de los factores farmacocinéticos, flunarizina y amitriptilina son eficaces cuando se administran en dosis única nocturna (9).

La mayoría de los pacientes que responden a un determinado fármaco lo hacen a una dosis bastante parecida. Cuarenta miligramos de nadolol, 25 mg de amitriptilina o 5 mg de flunarizina suelen ser suficientes en muchos respondedores (9).

### *2.3.3 FÁRMACOS ANTIMIGRAÑOSOS PREVENTIVOS*

Existen varias familias de fármacos con potencial efecto profiláctico anti-migrañoso. Se distinguen los siguientes grupos principales de fármacos: betabloqueantes, calcio-antagonistas, antidepresivos, antiepilépticos, AINES y otros (Tabla 2).

Betabloqueantes. Están indicados en pacientes jóvenes con hipertensión arterial, temblor esencial, ansiedad e hipertiroidismo. Están contraindicados en caso de asma bronquial, síndrome de Raynaud, insuficiencia cardíaca y bloqueo aurículo-ventricular. Conviene evitarlos en pacientes diabéticos y en caso de depresión. Si es preciso se pueden usar en niños y en embarazadas (no durante el primer trimestre). Pueden provocar disfunción eréctil en el varón, hecho que se debe valorar con especial cautela. Algunos de ellos, como metoprolol, pueden provocar insomnio y pesadillas (11).

Calcio-antagonistas. Aunque estos fármacos se engloban dentro de la misma categoría, estructuralmente son bien distintos y su mecanismo de acción también. El más usado es flunarizina, que ejerce su acción por un mecanismo de antagonismo serotoninérgico. El consumo crónico de flunarizina se relaciona con parkinsonismo y temblor iatrógenos. Las dihidropiridinas, nicardipino y nimodipino así como el verapamilo (más usado en Estados Unidos), son calcio-antagonistas anti-migrañosos de segunda línea. Verapamilo está contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca izquierda, hipotensión arterial y bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado (12).

Tabla 2. Medicamentos anti-migrañosos profilácticos.

BETABLOQUEADORES	Nadolol 40-120 mg/día, dosis única matutina. Atenolol 50-100 mg/día, dosis única matutina. Propranolol 40-160 mg/día, en dos a tres dosis.
CALCIOANTAGONISTAS	Flunarizina 2.5-5 mg/día dosis única nocturna. Nicardipino 40-60 mg/día, dos o tres dosis. Verapamilo 80-380 mg/día, en dos o tres dosis. Nimodipino 90 mg/día, en tres dosis.
ANTIDEPRESIVOS	Amitriptilina 10-75 mg/día, dosis única nocturna. Imipramina 25-75 mg/día, dosis única nocturna. Fluoxetina 20 mg/día, en la mañana. Paroxetina 20 mg/día, en la mañana. Sertralina 50-100 mg/día, en la mañana. Mirtazapina 15-30 mg/día, dosis única nocturna.
ANTIPILEPTICOS	Acido valproico 500-1000 mg/día, en 1 ó 2 dosis. Gabapentin 600-1800 mg/día, en tres dosis. Topiramato 50-100 mg/día, dosis nocturna.
AINES	Naproxeno 500-1000 mg/día, en dos dosis. ASA 500-1000 mg/día, en dos dosis.
OTROS	Pizotifeno 0.5-1.5 mg/día, en dosis única nocturna. Metisergida 2-6 mg/día (máximo 4 meses de forma continua).

Antidepresivos. Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico clásico que puede presumir de ser uno de los fármacos más usados en neurología, y no sólo en cefalea. Además de su típica indicación en cefalea tensional y en los diferentes tipos de cefalea crónica diaria, su utilidad está fuera de toda duda, incluso en migraña aislada. La indicación más típica de amitriptilina sería aquel paciente que sufre migraña y cefalea tensional, cefalea mixta o migraña y depresión. Conviene comenzar con dosis de 10 mg por la noche e ir ascendiendo hasta llegar a 25-75 mg en dosis única nocturna. En caso de depresión asociada pueden ser necesarias dosis mayores. A su efecto anti-migrañoso y antidepresivo se une su acción inductora del sueño. Y por si fuera poco, dado que disminuye el porcentaje de sueño REM, es de utilidad en caso de migraña y otras cefaleas primarias desencadenadas durante el sueño o al despertar. Amitriptilina está contraindicada en caso de glaucoma o prostatismo debido a su efecto anticolinérgico. Sus

principales efectos adversos (somnolencia, aumento de peso, xerostomía, estreñimiento) pueden ser muy leves o inexistentes si se hace una progresiva escalada de dosis hasta la dosis mínima eficaz y si se administra sólo al acostarse. Imipramina tiene un perfil terapéutico parecido a amitriptilina. Un nuevo antidepresivo que puede ser útil en migraña y con pocos efectos secundarios es mirtazapina, que también ayuda a conciliar el sueño. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram) no parecen comportarse como anti-migrañosos primarios. Su efecto, de haberlo, estaría más en relación con su acción coadyuvante como antidepresivos que con un efecto anti-migrañoso real (13).

Antiepilépticos. El ácido valproico a dosis de 400 mg a 1000 mg diarios reduce eficazmente la frecuencia de ataques de migraña. Se le considera un fármaco de primera elección en la migraña con aura (sobre todo si el aura es prolongada) y de segunda línea en la migraña sin aura que no responde a betabloqueantes o flunarizina. También es útil en los pacientes que combinan ataques de migraña y de cefalea tensional. Cuando se usa ácido valproico hay que vigilar especialmente la función hepática y la ganancia de peso. Los buenos resultados del ácido valproico despertaron la investigación de otros antiepilépticos en migraña. Ya se dispone de varios estudios con carbamacepina, lamotrigina, gabapentina, vigabatrina y topiramato (13). De todos estos, el más eficaz con diferencia es topiramato, un fármaco que está llamado a ser un preventivo de la migraña de primera línea (14).

AINES. Además de su utilidad como tratamiento sintomático no específico de los ataques de migraña y como tratamiento de soporte en las primeras semanas de retirada de los analgésicos o derivados ergotamínicos en caso de cefalea crónica diaria con abuso de estos fármacos, los AINES (principalmente naproxeno y aspirina) están indicados en la profilaxis peri-menstrual de los ataques de migraña relacionados con el período (15).

Otros. Riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>) es un co-factor de los complejos I y II del ciclo de Krebs. Se supuso que riboflavina podría ser útil en la profilaxis migrañosa según una teoría que postula que la migraña puede tratarse de un trastorno mitocondrial. Los pocos estudios que hasta la fecha se han realizado nos indican que esta vitamina puede convertirse en un eficaz anti-migrañoso (13).

La toxina botulínica inyectada en la zona glabellar, frontal y temporal es el último fármaco que se ha añadido a la lista de anti-migrañosos y está por demostrar un beneficio específico independiente del simple alivio sintomático producido al relajar la musculatura peri-craneal (con frecuencia contraída) de los pacientes migrañosos (16).

#### 2.4 USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN CEFALEA

Las toxinas botulínicas tipo A y B han mostrado utilidad clínica en varias clases de cefaleas, desde la migraña clásica, la migraña crónica, la migraña transformada, la cefalea tipo tensión y la secundaria a trauma craneoencefálico; también se ha reportado su uso en la cefalea en salvadas (*cluster*).

Se ha propuesto que la toxina botulínica tiene una acción no sólo muscular sino también en reducir la inflamación neurogénica de tipo central y periférico, con pocos efectos de tipo sistémico. Algunos estudios han sugerido que la toxina botulínica modifica la actividad autonómica en los síndromes dolorosos, y se ha propuesto que modifica la liberación de neuropéptidos (17).

En cefalea postraumática en la cual los mecanismos de dolor, no sólo cervical sino cefálico, son complejos y muchas veces desconocidos; con espasmos musculares aberrantes que perpetúan el dolor local, en forma de cefalea secundaria, la toxina botulínica ha mostrado utilidad al ser comparado su uso con otras medicaciones no exentas de efectos colaterales sistémicos.

En los casos de cefalea tipo tensión y en las alteraciones dolorosas de la articulación temporomandibular, que a veces coexisten en un mismo paciente, se ha usado la toxina botulínica aplicada a los músculos masticatorios; en un estudio abierto que incluyó 60 pacientes, en dosis de 50 unidades aplicadas en ambos músculos maseteros y 25 unidades en el músculo temporal, se obtuvo mejoría en 50% de los casos.

En los casos de cefalea cervicogénica los estudios basados en la evidencia descartan su uso. Sin embargo, los análisis de estudios en los cuales se incluyen varias formas de cefalea tratadas con toxina botulínica muestran resultados contradictorios con evidencia tipo II y III. En migraña los estudios positivos y negativos muestran evidencia tipo I (17).

Otros estudios con pocos pacientes, pero doble-ciego en cefalea tipo tensión en la cual el espasmo

muscular puede ser un desencadenante importante, muestran (mediante electromiografía) que la relajación muscular en los casos y controles de toxina botulínica tipo A y placebo, no presenta diferencias, lo que apoya aún más que la patología y la utilidad de la toxina botulínica en ciertos tipos de cefalea está mediada por mecanismos neuronales en donde el espasmo muscular no es el desencadenante importante. Se ha comentado que la fisiopatología de muchos de los dolores de cabeza, incluyendo la migraña y la cefalea tipo tensión tienen mecanismos comunes como suelen ser los impulsos nociceptivos de los músculos cráneo-faciales que llegan por vía nerviosa involucrando las raíces cervicales y el núcleo *caudalis* del trigémino, y por comunicación directa de otros sitios con diferente inervación a la cervical; esto es a través de nervios sensitivos que hacen parte del nervio trigémino. De acuerdo con este modelo se postula que los impulsos menores sirven de estímulo sensibilizador para estímulos dolorosos. La toxina botulínica tipo A actuaría mediante un mecanismo de quimio-denervación de los sitios en los cuales se producen los impulsos que son llevados vía nerviosa al sistema nervioso central (18, 19).

El dolor crónico de cabeza puede ser una patología primaria o secundaria, se dice que afecta de 4 a 5% de la población general. Dentro de las cefaleas primarias son la cefalea tipo tensión crónica y la migraña crónica las de mayor incapacidad y difícil manejo, no sólo porque los pacientes se automedican y transforman éstas cefaleas en cefalea por abuso de analgésicos, sino por la taquifilaxis frecuente asociada a la medicación profiláctica, sin contar con la interacción medicamentosa que suele empeorar la patología de base modificando su curso clínico y enmascarándolo con otros signos y síntomas.

## 2.5. TOXINA BOTULINICA Y MIGRAÑA

El uso de la toxina botulínica tipo A emerge como una medicación de gran utilidad para el neurólogo, sobre todo en aquellos pacientes con múltiples tratamientos instaurados o en aquéllos con efectos colaterales indeseables (19).

En migraña la toxina botulínica empieza a destacarse como una medicación útil; la utilidad es dosis-dependiente y su acción no se basa en relajación muscular. Se invoca que la toxina botulínica tiene un mecanismo anti-nociceptivo, al disminuir la acción de los husos musculares como un efecto directo hacia el sistema nervioso central.

La primera evidencia de la eficacia de la toxina botulínica en migraña fue reportada como un sorprendente efecto secundario en pacientes inicialmente tratados por líneas faciales prominentes y desde las primeras descripciones del control de dolor en pacientes con distonía cervical tratados con toxina botulínica, se abrió una línea de investigación a través de la cual se ha tratado de establecer el mecanismo de acción de este medicamento. Se ha demostrado que el control del dolor es independiente a la relajación que produce el medicamento en músculos contraídos por los procesos distónicos, dado que el dolor disminuye de manera significativa antes de que la relajación aparezca (20).

El estudio en pacientes con espasticidad abrió la posibilidad de la acción sobre fibras, como el mecanismo responsable del manejo del dolor ya que la inhibición de estas fibras disminuye el reflejo gamma. Sin embargo en fechas recientes se ha visto que toxina botulínica ejerce un efecto en la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, con lo que disminuye la frecuencia e intensidad del dolor disparado por éste. Además se ha visto que en pacientes con incremento en el tono muscular, la estimulación nociceptiva de terminales nerviosas también genera señales de dolor. La relajación de estas fibras mediante la inyección de toxina botulínica disminuye la estimulación química de nociceptivos dependientes de fibras C y A delta. La inhibición de estas sustancias relacionadas con el dolor como los neuropéptidos disminuye la fase de inflamación neurogénica producida por la sustancia P llevando a una disminución de glutamato y a una menor respuesta de la actividad de las fibras C y A delta, con lo que se disminuye la expresión génica del *C fos* en la neurona. También se sabe que durante las fases de dolor existe alodinia cutánea lo que es traducido como un mecanismo de sensibilización cortical así como del sistema trigémino-vascular. A partir de estas bases se han abierto en los últimos años diversos estudios con el fin de demostrar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo profiláctico de la migraña y de otros síndromes dolorosos peri-craneanos (20).

A partir de estos reportes se ha investigado la eficacia de la toxina en migraña con estudios de diseño abierto y controlados. Los pioneros se publicaron en el año 2000, dos estudios aleatorizados y controlados, los cuales mostraban la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la migraña. Binder y cols. (4) notaron una correlación entre las inyecciones de toxina intramuscular superficial peri-craneal y la mejoría de cefalea con características migrañosas. Subsecuentemente, varios estudios clínicos y revisiones sugerían que las inyecciones en cuero cabelludo de toxina botulínica tipo A podían prevenir la migraña por más de tres meses. Brin y



cols. (4) y Silberstein y cols. (5) condujeron estudios doble ciego y placebo-controlados usando un diseño estandarizado de inyección de la toxina. Estos soportan la impresión que las inyecciones de toxina ofrecen una profilaxis útil en una significativa proporción de pacientes con migraña. Estos mostraron una significativa reducción en la intensidad de los ataques de migraña y Silberstein además encontró una reducción en la frecuencia de los ataques. Las dosis requeridas de toxina fueron relativamente bajas. Análisis posteriores no encontraron un beneficio terapéutico consistente. Pacientes que recibían dosis altas (75 U) no mostraron beneficio. Además, es conocido que una cefalea transitoria es un efecto común tras la terapia con toxina botulínica en 1% de pacientes que puede llegar ser severa y durar de 2 a 4 semanas.

Mientras que en la cefalea tensional por su mayor actividad muscular (demostrada electromiográficamente) la aplicación de toxina sugiere que podría ser útil en el manejo de ésta, las inyecciones de toxina intramuscular no parecen tener influencia en la inflamación dural, si la fuente del dolor en la migraña se entiende como inflamación meníngea estéril

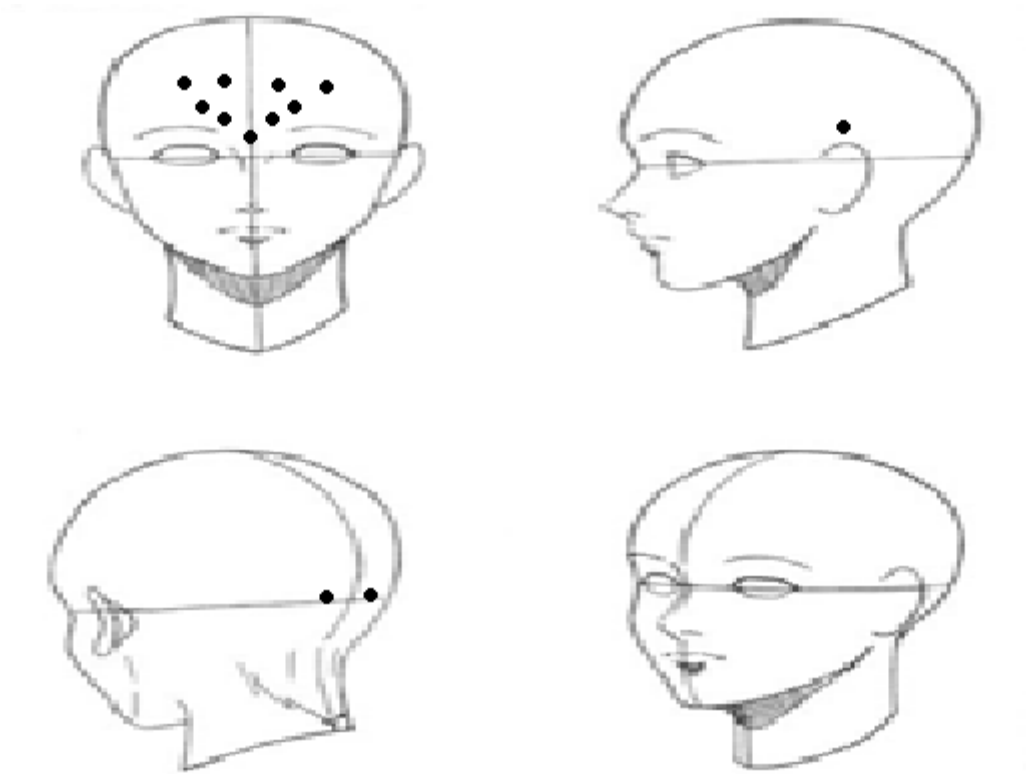
Posología y sitios de inyección de toxina botulínica en migraña:

- La dosis recomendada es de 25 a 75 unidades.
- Diluir en 2 ml de solución salina de cloruro de sodio a 0.9% sin conservadores.
- Se inyecta con aguja de calibre 27 G y longitud de 0.5'', dependiendo de cada paciente se pueden utilizar agujas más largas (20).

Tabla 3. Músculos y dosis recomendadas en cefalea vascular

Músculo	Dosis	Número de puntos
Frontal	2.5-7 U en cada punto	4
Corrugador	1.5-4.5 U en cada punto	4
Procerus	3-9 U	1
Temporal	3-9 U en cada lado	1 en cada lado
Occipital	2-5 U	1 a 2
Tomado de Tratamiento de la cefalea tensional y migrañosa con toxina botulínica tipo A. Indicaciones y técnica de aplicación. Plasticidad y Restauración Neurológica. Vol. 2 No.2 Julio-Diciembre 2003		

Figura 1. Puntos de aplicación en cefalea vascular.



Modificado de: Tratamiento de la cefalea tensional y migrañosa con toxina botulínica tipo A. Indicaciones y técnica de aplicación. *Plasticidad y Restauración Neurológica*. Vol. 2 No.2 Julio-Diciembre 2003

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

La pregunta que se planteó y que se quiere responder con este trabajo es la siguiente:

- Es la toxina botulínica efectiva en la profilaxis de la migraña?
- Hipótesis: La toxina botulínica es efectiva en la prevención de los ataques de migraña.
- Hipótesis alterna: la toxina botulínica no es efectiva en la prevención de los ataques de migraña.

### **3. OBJETIVOS**

#### 4.1 .Objetivo general.

- 4.1.1 Establecer la efectividad de la toxina botulínica es efectiva en la prevención de la migraña, aplicando la metodología de meta-análisis según los criterios establecidos.

#### 4.2 Objetivos específicos.

- 4.2.1. Determinar si la frecuencia de los ataques de migraña disminuyen con el uso de la toxina botulínica.
- 4.2.2. Determinar si la intensidad de los ataques de migraña mejoran con el uso de la toxina botulínica.
- 4.2.3. Especificar la frecuencia y severidad de reacciones adversas.
- 4.2.4. Precisar cuáles son los puntos de inyección de toxina botulínica con los que se obtiene respuesta para el manejo de la migraña.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Revisión sistemática de estudios abiertos y controlados.

### 5.2 ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.

1. La búsqueda fue realizada entre los meses de Octubre de 2007 y Febrero de 2008.
2. Inicialmente se consultó The Cochrane Library, esto para encontrar una revisión sobre el tema de interés. Sin embargo no se encontró un trabajo sobre el tema.
3. Se realizó una búsqueda a través de bases de datos como Medline por PubMed, y LILACS y programas como ProQuest, HINARI, Science Direct y Ovid fueron utilizados.
4. Se buscaron artículos publicados entre Enero de 1966 y Septiembre de 2007 con los siguientes términos MeSH: *migraine, botulinum toxins, headache, headache disorders y prevention and control* y con los siguientes términos no-MeSH: *prophylaxis*; solos y en combinación. Se establecieron los siguientes límites: estudios llevados a cabo en mayores de 18 años y estudios en seres humanos únicamente.
5. Se tuvieron en cuenta sólo los artículos publicados en inglés y español.
6. Se consultaron los siguientes títulos de revista de forma separada para identificar potenciales artículos relevantes no encontrados inicialmente: *Acta Neurológica Colombiana, Archives of Neurology, Cephalalgia, Headache, Lancet Neurology, Neurology* y *Revista de Neurología*.
7. También se consultaron los artículos relacionados que la búsqueda inicial proporcionaba.

8. Se llevo a cabo, también, una revisión de las referencias mencionadas en los artículos obtenidos, para poder identificar artículos que la búsqueda electrónica inicial no encontrara.
9. Para decidir si se solicitaba el artículo completo el título y resumen eran analizados antes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
10. Se incluyeron los artículos que comparaban el efecto de las terapias profilácticas en la migraña con la respuesta de los pacientes.

### 5.3. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Se incluyeron estudios abiertos y controlados, publicados entre Enero de 1966 y Septiembre de 2007 que buscaran la respuesta de los pacientes con migraña que se encontraran en tratamiento profiláctico con toxina botulínica.
2. La población estudiada en estos debía ser pacientes con criterios diagnósticos de migraña.
3. La condición estudiada debía ser la migraña (con y sin aura).
4. La medida de desenlace tomada en cuenta era la disminución en frecuencia y severidad de las crisis de migraña.
5. Estudios realizados en población adulta (mayor de 18 años).
6. Estudios con puntuación en la escala de Jada mayor o igual a 3.

### 5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Estudios que no especifiquen la intensidad y severidad inicial de las crisis de migraña antes de ser incluidos en el estudio.

2. Estudios que no especifiquen la dosis de toxina botulínica utilizada.
3. Estudios que no especifiquen tiempo de seguimiento.
4. Estudios que no especifiquen la intensidad y severidad de las crisis de migraña al finalizar la intervención.

#### 5.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS PUBLICADOS:

- Verificación de Elegibilidad de los estudios:

Se examinaron todos los títulos y resúmenes de los resultados de las búsquedas descritas, para definir la elegibilidad de los estudios. Para ser elegible debía cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Cuando se presentó alguna duda en determinar un artículo como elegible o no elegible se consultó a un segundo evaluador independiente (neurólogo), y se definía si el artículo era elegible o no de acuerdo con la respuesta de éste.

Todos los estudios determinados como elegibles, así como aquellos en los cuales no se pudo establecer su elegibilidad a través del resumen o el título fueron obtenidos en texto completo. Se utilizaron las escalas de Jadad de 7 ítems y de Linde para valorar la calidad de los estudios.

- Extracción de datos:

Un evaluador realizó la lectura de cada artículo en texto completo y extrajo la información necesaria para dar cumplimiento de los objetivos propuestos.

Sobre cada artículo se obtuvo la siguiente información:

- Datos de identificación del artículo.
- Patrocinio y entidad patrocinadora, si la hubiese.
- Tipo de migraña sobre la cual se adelantó el estudio.
- Población incluida en el estudio (características demográficas: edad y características basales de la población estudiada y severidad y frecuencia de la enfermedad entre otras).

- Total de población estudiada
  - Número de mujeres/ número de hombres
  - Terapia o intervención evaluada.
- Variables: Las variables que se tuvieron en cuenta fueron:
    - Variables dependientes: Frecuencia de los ataques de migraña (medida como número de ataques en 30 días) y severidad de los ataques de migraña (medida con QoL – Cuestionario de calidad de vida).
    - Variables independientes: tratamiento con toxina botulínica tipo A y tratamiento con placebo.
    - Variables de confusión: edad, sexo, migraña con aura, migraña sin aura, severidad de las crisis, duración de los ataques de migraña, número de ataques de migraña por mes.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la información obtenida de los estudios publicados para las áreas de investigación descritas como de interés para este estudio. Para la descripción de las variables categóricas como: tipo de patología, severidad de la enfermedad y tipo de intervención estudiada, se utilizaron proporciones. Para las variables continuas como: total de muestra estudiada en cada estudio, número de mujeres incluidas, número de hombres incluidos y edad de participantes, se utilizaron medidas de resumen como promedios y medianas, y medidas de dispersión como el rango y la desviación estándar.

La información correspondiente a la calidad metodológica de los estudios incluidos se analizó en forma individual para clasificar cada artículo en las categorías establecidas según riesgo de sesgo. Estos resultados se reportaron en forma descriptiva.

## 5.6. MUESTREO

Se tomaron todos los estudios que se encontraron publicados dentro de la literatura nacional e internacional y que cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron ninguno de los de exclusión.

## 5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las técnicas estadísticas usadas para analizar los datos fueron: realizar el test de homogeneidad mediante la prueba de chi cuadrado, siendo el resultado de esta prueba no significativo, por lo que se procedió a realizar la prueba de Mantel-Haenszel para calcular los OR y RR con los intervalos de confianza (IC) del 95% a partir de los datos obtenidos de los artículos. Para el análisis se utilizó el programa Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 4.2 para Windows), Oxford, 2002, adicionalmente se utilizó el programa spss versión 10.0 y el programa "Sinergy".

Se realizaron los test de Egger y Begg para determinar si existían sesgos de publicación.

## 5.7. CONSIDERACIONES ETICAS

Ya que en la presente investigación no se realizó ninguna intervención, y que se llevo a cabo recolectando información basada en registros de estudios ya publicados, se considera un estudio sin riesgo.

## 5. RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó aproximadamente 1800 artículos que se encontraban en la literatura médica publicada y que respondían a los términos MeSH y no-MeSH usados para la realización del presente estudio. De todos estos, sólo 72 estudios se consideraron potencialmente relevantes pues trataban específicamente de migraña y su profilaxis con toxina botulínica. De éstos, 16 cumplieron las características generales buscadas, pero únicamente tres estudios (Tabla 4) cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión (Figura 2), pues el resto se trataba de estudios retrospectivos o reportes de casos.

De los estudios a incluir, fueron excluidos 13 artículos por las siguientes razones: no especificaban la intensidad y severidad de la crisis migrañosa basal o al final de la intervención, algunos no especificaron la dosis de toxina botulínica usada, otros no determinaron el tiempo de seguimiento (Tabla 5).



Tabla 4. *Estudios incluidos en el análisis.*

ID ARTICULO	NIVEL DE EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACION	TOTAL DE POBLACION	EDAD (AÑOS) PROMEDIO	GENERO	
					MASCULINO	FEMENINO
Anand KS et al (2)	IB	2006	32	NE	8	24
Elkind AH et al (21)	IB	2006	401	44.1	62	339
Cady R et al (22)	IB	2007	61	42.1	10	51

Tabla 5. *Estudios excluidos del análisis.*

ID ARTICULO	AÑO DE PUBLICACION	TOTAL DE POBLACION	EDAD (AÑOS) PROMEDIO	GENERO		DOSIS PROMEDIO
				MASCULINO	FEMENINO	
Binder WJ. et al (4)	2000	106	34	11	95	31
Silberstein S. et al (5)	2000	123	42.4	18	105	NE
Relja M. et al (23)	2007	495	42.8	60	435	150
Conway S. et al (24)	2005	56	47,2	14	42	25
Evers S. et al (25)	2004	60	38	10	50	NE
Suzuki K. et al (26)	2007	14	NE	NE	NE	50
Menezes C. et al (27)	2007	13	41.5	1	12	250
Liu Y. et al (28)	2007	30	51.7	10	20	33
Aurora SK. et al (29)	2007	369	45	40	329	188.3
Biyuki B. et al (30)	2003	10	38	0	10	37
Eross EJ et al (31)	2005	61	46.5	6	55	25
Jakubowski M. et al (32)	2006	81	44	9	72	100
Behmand RA et al (33)	2003	29	45	5	24	25

Figura 2. *Flujograma del estudio.*

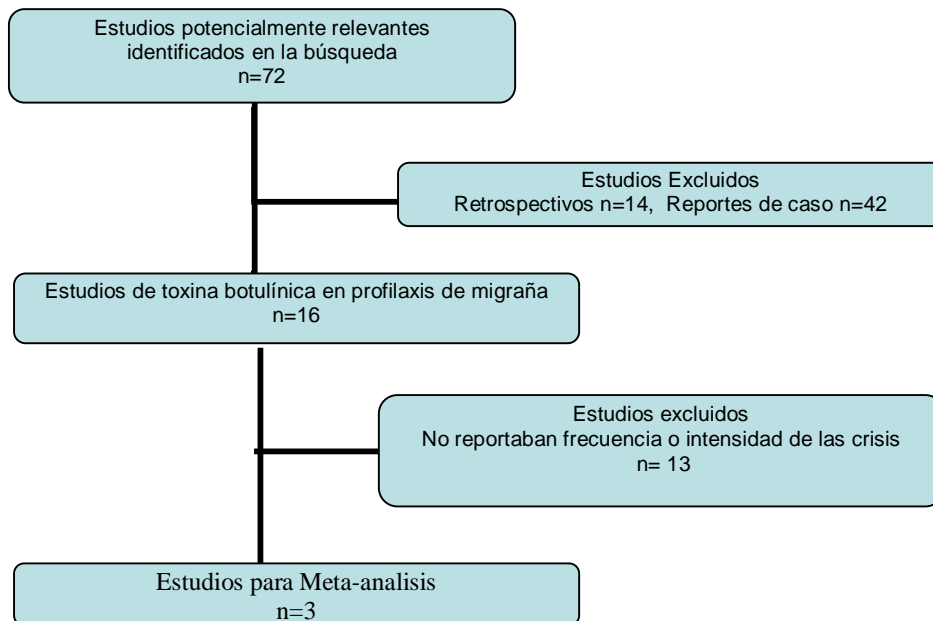
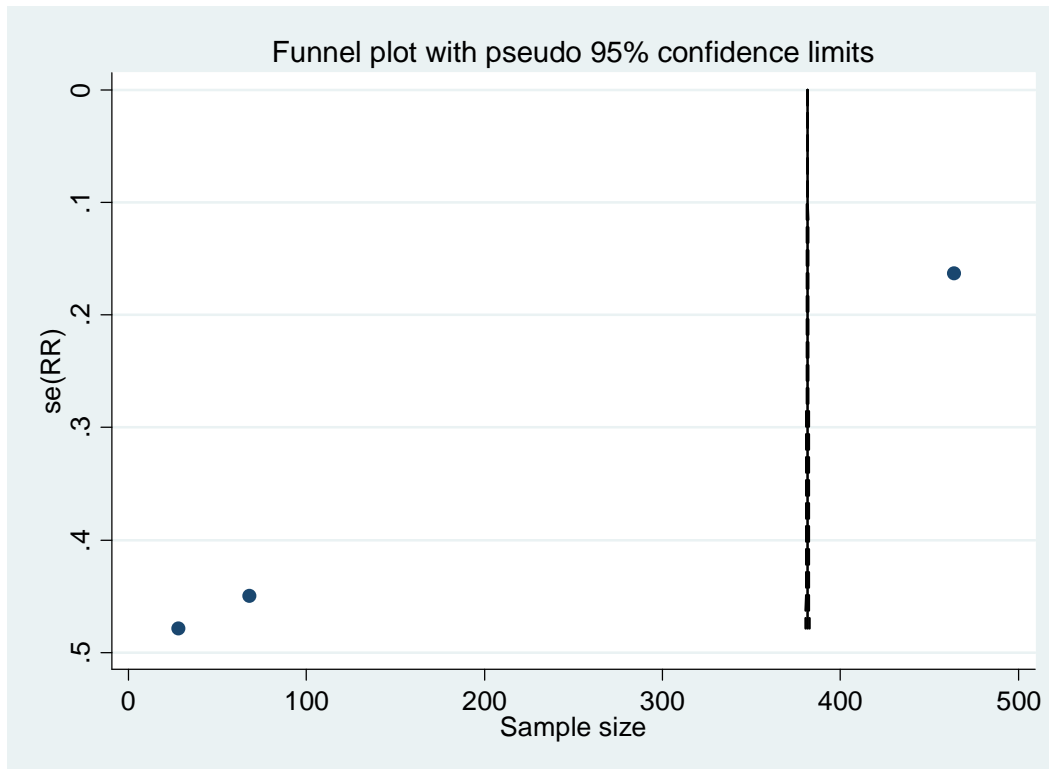


Figura 3. Valoración del sesgo de publicación



El test de Egger arrojó una  $p$  de 0.392 lo cual demostró que existen sesgos de publicación (Figura 3).

Como está descrito en trabajos previos la migraña es una entidad de mayor prevalencia en el sexo femenino, con mayor compromiso en la cuarta y quinta décadas de la vida, años de mayor productividad tanto social como económicamente.

Como en todos los estudios de cefalea y sus subtipos, se aprecia la gran heterogeneidad que existe en la manera de medir o calcular la severidad de las crisis, utilizándose escalas análogas numéricas, índice de cefalea y la escala MIDAS, ésta última siendo la más utilizada en los estudios de migraña y que permite objetivar de una mejor manera la severidad al inicio y la mejoría de ésta al finalizar la intervención.

Con esta revisión se pone de manifiesto que no hay aún una dosis establecida de toxina botulínica para el manejo de esta entidad, pero la que se tiende a usar con mayor frecuencia es entre 25 y 50 unidades. Por lo que se encuentra que la respuesta a la toxina no es dosis dependiente.

Dentro de los efectos adversos que más se reportan con el uso de la toxina botulínica para profilaxis de migraña se encuentran en orden de frecuencia: dolor en el sitio de inyección (65%), blefaroptosis (51%), dolor en el cuello (40%), debilidad muscular (40%), sintomatología tipo gripal (20%), disfagia (10%), diplopía (10%), vértigo (5%), esto de acuerdo a la cantidad de unidades aplicadas.

También se encontró que no hay un consenso alcanzado que defina los puntos de aplicación de la toxina botulínica, a diferencia de la cefalea tensional, donde hay una mayor estandarización. Aunque hay unos puntos de aplicación ya recomendados hay mucha variabilidad y de acuerdo a estos varían las dosis (dependiendo de los músculos donde se aplique) y por ende la aparición de diferentes efectos adversos

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

AUTOR	TOTAL DE POBLACION	SEVERIDAD	DURACION DE LA MIGRAÑA (HORAS)	NUMERO DE ATAQUES (30 DIAS)	DOSIS PROMEDIO	EFICACIA				TIEMPO DE SEGUIMIENTO (DIAS)
		COMO SE MIDIO				TIEMPO DE INICIO DE LA RESPUESTA (DIAS)	DISMINUCION DE LA DURACION DE LA CRISIS (HORAS)	DISMINUCION DE NUMERO CRISIS (30 DIAS)	DISMINUCION DE SEVERIDAD	
Elkind, USA, 2006	418	Escala Calidad de vida	1.2	5.6	25	3	0.8	2.3	54%	180
Cady, USA, 2008	61	MIDAS	7.9	4.8	139	NE	4.4	3.8	21.6	14
Anand, India 2006	32	Escala Calidad de vida	NE	4	50	NE	NA	1	75%	90

El estudio de Elkind y cols. llevado a cabo en U.S.A, fue un estudio que incluyó pacientes con un promedio de 4 a 8 migrañas severas por mes, los pacientes con más de 15 días de cefalea por mes fueron excluidos, de esta manera se excluían pacientes con cefalea crónica diaria, los pacientes con abuso de medicaciones agudas también fueron excluidos. Finalmente, fueron incluidos 418 pacientes de los cuales finalizaron el estudio 401. La frecuencia de la migraña no cambio entre los grupos de estudio (valorado como un cambio en la basal con  $p > 0.2$ ), tampoco se encontró

una diferencia estadísticamente significativa al valorar cambios en la severidad de la migraña ( $p=0.28$ ). La toxina, en general, fue bien tolerada, la mayoría de reacciones adversas fueron locales.

En el estudio de Cady y cols. llevado a cabo en U.S.A, los pacientes fueron inicialmente aleatorizados a recibir toxina botulínica tipo A o placebo, al cabo de tres meses de seguimiento, los pacientes que habían recibido placebo, se les dio la opción de recibir toxina botulínica como una continuación abierta del estudio. Al finalizar la totalidad del estudio, en la media de número de días con cefalea y el número de episodios por mes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado y el grupo placebo ( $p > 0.44$  y  $p > 0.46$  respectivamente). Sin embargo, en los cuestionarios llenados por los pacientes, con respecto a su percepción en el impacto en su calidad de vida hubo una tendencia favorable con el uso de la toxina botulínica.

En el estudio de Anand y cols. llevado a cabo en India, se incluyeron pacientes con 4-8 ataques por mes, o, con una frecuencia y severidad estables en el último año, similarmente, como en el estudio de Elkind, se excluyeron pacientes con más de 15 días de cefalea por mes. La media de número de cefaleas por mes disminuyó en el grupo estudio de 4-5 a 1-2 ( $p < 0.05$ ), mientras que en el grupo placebo se reportó 10.8 a 12.6 episodios en los tres meses de seguimiento; también se reportó un marcado alivio en la intensidad de la cefalea ( $p < 0.05$ ), mientras en el grupo placebo ninguno reportó este alivio.

Los estudios que no aportaban la totalidad de los datos requeridos fueron:

El estudio de Binder y cols, trató 102 pacientes, 51% reportó una respuesta completa, con un promedio de duración del efecto de 4 meses, se encontró que los pacientes con bajos promedios de frecuencia por mes y bajos promedios de severidad reportaron mayor respuesta ( $p = 0.06$ ). De similar manera, los pacientes con una severidad basal baja fueron más probables de reportar mejor respuesta ( $p = 0.07$ ). Además, reporta el sitio de inyección como predictor de respuesta, siendo el punto glabellar el más asociado con respuestas favorables ( $p = 0.01$ ).

El estudio de Silberstein y cols. reportó una disminución en la frecuencia de las migrañas de cualquier severidad con dosis de 25U de toxina ( $p = 0.14$ ) y aún mejor respuesta con dosis de 75U ( $p \leq 0.46$ ), así como disminución de las migrañas de moderada a severa intensidad al segundo mes ( $p = 0.08$ ) y al tercer mes ( $p = 0.42$ ).

El estudio de Relja y cols. no encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.817$ ) en el cambio en la frecuencia de los episodios de migraña.

En el estudio de Conway y cols. se encuentra que un 41% de 56 pacientes reporta una respuesta positiva, y 12 pacientes que no cumplieron con la medida de desenlace primaria reportaron sus cefaleas como “algo” o “mucho mejor”.

En el estudio de Evers y cols. la medida de desenlace primaria era un 50% de reducción de la frecuencia de la migraña, la cual fue lograda en un 30% de pacientes recibiendo 100U de toxina, 30% de pacientes recibiendo 16U y 25% recibiendo placebo ( $p = 0.921$ ). No pudiendo demostrar que la toxina fuera eficaz en disminuir frecuencia, severidad o impacto social de la migraña.

En el estudio de Suzuki y cols. 6 pacientes fueron analizados, en él, aunque los autores no encontraron disminución del número total de ataques de migraña antes y después del tratamiento, los ataques severos fueron significativamente reducidos al segundo y tercer mes de aplicación ( $p < 0.05$ ).

En el estudio de Menezes y cols. se reporta una disminución del 35% en la frecuencia del dolor y del 62% en la intensidad del dolor ( $p = 0.03$ ).

En el estudio de Liu y cols. se encontró que 27 de los 30 pacientes reclutados (90%) reportaron efectividad con el tratamiento con toxina botulínica (al menos 50% de reducción en la media de días de cefalea o intensidad de la misma); 11 pacientes (37%) estuvieron libre de cefaleas. Una significativa reducción en la frecuencia de las cefaleas e intensidad de las cefaleas fue observada ( $p < 0.001$ ). La intensidad de las cefaleas disminuyó significativamente ( $p < 0.001$ ).

En el estudio de Aurora y cols. no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de los episodios de migraña a 30 días ( $p > 0.999$ ).

En el estudio de Miyuki y cols. todos los pacientes (10 pacientes) reportaron mejoría; 40% completa mejoría, 50% buena respuesta y 10% respuesta parcial. A partir del décimo día se encontró una disminución en la intensidad de la cefalea, en una escala de 10 puntos, el 90% refería estar libre de dolor y 1 paciente con 1 punto de dolor.

En el estudio de Eross y cols. el puntaje MIDAS disminuyó un 52% y la media de número de días de cefalea bajó de 60 a 39 ( $p < 0.001$ ). La tasa de respuesta de pacientes con cefalea episódica fue de 79% y de pacientes con migraña crónica fue de 57%.

En el estudio de Jakubowski y cols. de 27 pacientes, 14 se catalogaron como respondedores con disminución en la frecuencia ( $p < 0.002$ ), duración ( $p < 0.002$ ) y severidad ( $p < 0.005$ ) de los ataques de migraña.

En el estudio de Behmand y cols. el 83% de los pacientes notaron mejoría de la cefalea ( $p < 0.001$ ). La frecuencia fue registrada como número de migrañas por mes, mostrando una caída de 5.21 a 0.70, la intensidad fue registrada con una escala análoga de 1 a 10, mostrando una mejoría de 8.92 a 2.04.

Aún con estudios bien diseñados, multicéntricos, abarcando una gran cantidad de pacientes, no siempre es posible excluir el efecto placebo. Además, entidades tan subjetivas como la migraña generalmente manifiestan mayores respuestas placebo. La gran naturaleza subjetiva de esta patología y la posibilidad de mejoría espontánea son pistas adicionales en la interpretación de los resultados del estudio. Adicionalmente, la participación de pacientes con cefaleas refractarias en estudios con consultas neurológicas intensivas en centros especializados que involucre un tratamiento de alto perfil inevitablemente creará algún elemento de respuesta placebo.

## 6. DISCUSION

Lo primero a analizar es que los ensayos clínicos que se lleven a cabo cumplan algunos criterios clínicos deseables: deben asegurar que el diagnóstico de migraña se ha realizado apropiadamente para excluir otras formas de cefalea; la frecuencia de la migraña puede incrementarse debido al abuso de analgésicos, por lo que reconocer que los pacientes no se encuentran en el grupo de abuso de analgésicos es importante, debe planificarse un periodo de "lavado" antes de comenzar el tratamiento, el periodo de lavado permite recoger un diarios de la frecuencia y severidad de las cefaleas antes de que el tratamiento comience, cuatro semanas tras la no continuación de los analgésicos es necesario, según las recomendaciones; un número mínimo de migrañas por mes deben presentarse en la muestra escogida, tres por mes es un mínimo arbitrario; la duración del estudio debe prolongarse durante el tiempo suficiente para que los efectos del tratamiento se haga evidente, tres meses puede aceptarse como un mínimo conveniente; los efectos adversos pueden aparecer pronto y los beneficios completos más tarde y un periodo de titulación de dosis puede ser necesario para evitar las pérdidas y hacer el análisis por intención de tratar más fácil.

Aunque la migraña es una entidad bien conocida y se dispone de varios medicamentos para su manejo profiláctico, en algunos pacientes estos tratamientos disponibles actualmente no son completamente efectivos, por lo que se siguen investigando nuevas alternativas, tomando mucha fuerza en los últimos años la toxina botulínica. La respuesta a la toxina botulínica en migraña vista en los estudios clínicos es inconsistente, difícil de predecir, no dosis dependiente, además no se ha comparado con los otros medicamentos disponibles. También se debe tener en cuenta el efecto placebo de la aguja por sí misma.

En la literatura no se encuentran meta-análisis previos , pero existe una revisión sistemática en la que, como en el presente estudio, tampoco encuentran una respuesta consistente de la migraña al tratamiento profiláctico con la toxina botulínica en los estudios incluidos para ésta, cuestionando también si es posible que haya un efecto placebo (34).

Con la idea de valorar que tan efectiva es la toxina botulínica en migraña se propuso este estudio, y aunque se encontraron muchos artículos publicados abordando el tema, son muy pocos los que permiten, por su calidad metodológica y por las medidas de desenlace, la realización de un meta-

análisis adecuado. Además, como se anotó en un apartado anterior, no se pudo evitar el sesgo de publicación, por lo que los resultados aquí expuestos deben ser analizados con mucha precaución. Deberá esperarse que se realicen más estudios bien diseñados que permitan la realización de un meta-análisis con un mayor número de investigaciones.

## **7. CONCLUSIONES**

Hasta el momento, con la literatura disponible, no hay evidencia suficiente que permita concluir si la toxina botulínica es un tratamiento profiláctico eficaz en la migraña.

Dado el precio del producto y los resultados encontrados en este estudio, en los que no hay una diferencia clara y consistente de la toxina botulínica frente al placebo, no es una intervención costo-efectiva que justifique la recomendación de uso como medicamento profiláctico para la migraña.



## **8. CONFLICTOS DE INTERES**

En el presente estudio no se presentó ningún conflicto de interés financiero, político o académico.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Randolph WE, Jes O. Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. *Neurology* 2003; 60 (suppl 2): 24–30.
2. Anand KS, Prasad A, Singh MM, Sharma S, Bala K. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine. *Am J Ther* 2006; 13: 183–7.
3. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12 :221-8.
4. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: An Open-Label Study. *Otolaryngol– Head Neck Surg* 2000; 123 (6): 669-76.
5. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000; 40: 445–50.
6. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the american migraine study II. *Headache* 2001; 41: 638-45.
7. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff 's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001: 57-72.
8. Rebeca O. Millán-Guerrero, Alicia G. Pineda-Lucatero, Mauro F. Pacheco-Carrasco. Migraña. Una revisión de la fisiopatogenia y alternativa terapéutica futura. *Gac Méd Méx* 2003; 139 (4): 377-80.
9. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000; 54: 1553.

10. Krymchantowski A, Moreira PF. Migraine prophylactic treatment: an update. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(2-B): 513-9.
11. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on [beta]-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (3): 237-43.
12. Arjona A, Perula de Torres LA. Migraine prophylaxis with calcium antagonists: a haemodynamic study using transcranial Doppler ultrasound. *Rev Neurol* 2004; 38: 316-9.
13. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 257-70.
14. Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 2000; 54 Suppl 3.
15. Welch KM. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1986; 6 Suppl 4: 85-92.
16. Gobel H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 1: 8-11.
17. Blumenfeld AM, Dodick DW, Silberstein SD. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Dermatol Clin* 2004; 22: 167-75.
18. Porta M, Camerlingo M. Headache and botulinum toxin. *J Headache Pain* 2005; 6:325-7.
19. Royal MA. The Use of Botulinum Toxins in the management of pain and headache. *Pain Practice* 2001; 1 (3): 215-35.

20. Aguilar F, León A. Tratamiento de la cefalea tensional y migrañosa con toxina botulínica tipo A, indicaciones y técnica de aplicación. *Plast & Rest Neurol* 2003; 2(2):117-23.
21. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006; 7 (10): 688-96.
22. Cady R, Schreiber C. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. *Headache* 2008; 48: 900-13.
23. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine Headaches. *Cephalalgia* 2007; 27: 492–503.
24. Conway S, Delplanche C, Crowder J, Rothrock J. Botox therapy for refractory chronic migraine. *Headache* 2005; 45: 355-7.
25. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt I-W, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24: 838–43.
26. Suzuki K, Iizuka T, Sakai F. Botulinum toxin type A for migraine prophylaxis in the japanese population: An open-label prospective trial. *Intern Med* 2007; 46: 959-63.
27. Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, Melo A. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine An open-label trial. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65 (3-A): 596-98.

28. Liu Y, Fuh J-L, Chen R-C, Lin K-P, Wang S-J. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of transformed migraine in taiwanese patients: A review of 30 consecutive cases. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (12): 535–40.
29. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, VanDenburgh AM. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007; 47: 486-99.
30. Biyuki B, Chang B. Botulinum toxin: application into acupuncture points for migraine. *Dermatol Surg* 2003; 29 (7): 749-54.
31. Eross EJ, Gladstone JP, Lewis S, Rogers R, Dodick DW. Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache* 2005; 45: 308-14.
32. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with botulinum toxin A. *Pain* 2006; 125(3): 286–95.
33. Behmand RA, Tucker T, Guyuron B. Single-site botulinum toxin type A injection for elimination of migraine trigger points. *Headache* 2003; 43: 1085-89.
34. Gupta VK. Botulinum toxin, a treatment for migraine? A systematic review. *Pain medicine* 2006; 7(5): 386-94.